

• 临床研究 •

儿科呼吸道感染产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的耐药性分析

刘玉线, 刘冬霞, 陈瑞琼, 葛晶晶, 罗 彦
(广东省清远市妇幼保健院检验科 511500)

摘要:目的 了解某院儿科呼吸道患者产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌的感染情况及耐药性。方法 采用 DL96-II 微生物鉴定系统进行细菌鉴定及药敏检测。采用 K-B 法进行 ESBLs 确证试验。应用 WHONET5.6 软件进行统计分析。结果 2014 年 1 月至 2015 年 8 月共分离出 1 227 株肺炎克雷伯菌, 产 ESBLs 菌株占 18.3% (224/1 227), 非产 ESBLs 菌株占 81.7% (1 003/1 227)。肺炎克雷伯菌对亚胺培南的敏感率最高(100.00%), 其次为美罗培南(99.76%), 哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦的敏感率分别为 96.98% 和 95.03%。结论 治疗产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染的药物首选亚胺培南、美罗培南, 以及含 β 内酰胺酶抑制剂复合物的药物如头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦。

关键词:肺炎克雷伯菌; ESBLs; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.060

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-2035-02

超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)是丝氨酸蛋白酶的衍生物, 是细菌染色体外的蛋白质, 它可以水解头孢菌素、青霉素及单环菌素等广谱抗菌药物中的 β 内酰胺环而使抗菌药物失活^[1], 但是对头霉素和碳青霉烯类无明显作用^[2]。自 1983 年在西欧首次发现 ESBLs 以来, 全世界许多地区不断有新的 ESBLs 检出报道。由于 ESBLs 可以通过质粒介导, 因而耐药基因在细菌间扩散, 使得由 ESBLs 菌株引起的感染发病率逐渐提高, 在某些医院甚至出现暴发流行^[3]。因此尽早检出产 ESBLs 菌, 有助于控制此类耐药菌及其耐药质粒的播撒, 并应重视对产 ESBLs 菌株的流行病学监测, 防止并控制由其引起的院内感染的暴发流行。笔者对本院 1 227 株肺炎克雷伯菌进行了 ESBLs 检测, 并分析其耐药性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 1 月至 2015 年 8 月从本院儿科住院患者的呼吸道标本中分离出的肺炎克雷伯菌 1 227 株, 菌株收集无重复。质控菌株 KPN ATCC 700603 均购自广东省临检中心。
1.2 仪器与试剂 珠海黑马公司的 DL-96 II 细菌鉴定药敏系统。药敏试验纸片(头孢他啶 30 μg/片, 头孢噻肟 30 μg/片, 头孢他啶/克拉维酸 30 μg/10 μg/片, 头孢噻肟/克拉维酸 30 μg/10 μg/片), 均为北京天坛药物生物技术开发有限公司产品。

1.3 方法

1.3.1 细菌鉴定和药敏试验 应用珠海黑马公司的 DL-96 II 细菌鉴定仪和相对应的鉴定药敏板进行细菌鉴定及药敏试验。采用 K-B 法进行药敏试验。

1.3.2 ESBLs 的检测 按照美国临床和实验室标准协会(CLSI)推荐的纸片表型筛选确证试验鉴定 ESBLs。筛选试

验:若头孢他啶、头孢曲松、头孢噻肟的抑菌环直径分别小于或等于 22 mm、≤25 mm、≤27 mm 的菌株均为可疑菌株, 应进一步做确证试验。确证试验:用头孢他啶和头孢他啶/克拉维酸, 头孢噻肟和头孢噻肟/克拉维酸进行检测, 当 2 种药物中任何 1 种在加克拉维酸与不加克拉维酸的抑菌环相比直径均 ≥5 mm 时, 即可判定为产 ESBLs 菌株。

1.4 统计学处理 应用 WHONET5.6 进行耐药率统计分析, 对 ESBLs 阴性株与 ESBLs 阳性株的耐药率进行比较, 率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ESBLs 的检出情况 1 227 株儿科送检的肺炎克雷伯菌中产 ESBLs 菌 224 株, 占 18.3%, 非产 ESBLs 菌 1 003 株, 占 81.7%。

2.2 产 ESBLs 菌与非产 ESBLs 菌的耐药率比较 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌耐药率显著高于非产 ESBLs 菌, 224 株产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南耐药率最低, 其次是阿米卡星(2.68%)、哌拉西林/他唑巴坦(4.46%)、头孢哌酮/舒巴坦(4.91%)、头孢西丁(12.96%)、头孢吡肟(17.41%)、左氧氟沙星(13.39%), 其余抗菌药物均呈现出不同程度的耐药表现, 其中氨苄西林耐药率最高, 为 100.00%。产 ESBLs 菌和非产 ESBLs 菌的耐药情况比较, 见表 1。从表中数据可以看出产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的抗菌药物耐药情况非常严重, 除对亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦的敏感性差异无显著性外($P > 0.05$), 对其他常用抗菌药物的敏感性均有显著性差异($P < 0.05$), 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌比非产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的耐药性都有不同程度的提高。

表 1 产 ESBLs 菌和非产 ESBLs 菌的耐药情况比较[n(%)]

抗菌药物	敏感(n=1 227)	中介(n=1 227)	耐药(n=1 227)	产 ESBLs 菌	非产 ESBLs 菌	χ^2	P
				耐药率(n=224)	耐药率(n=1 003)		
阿米卡星	1 003(81.74)	4(0.33)	20(1.63)	6(2.68)	14(1.40)	1.87	>0.05
氨苄西林	16(1.30)	4(0.33)	1 207(98.37)	224(100.00)	983(98.00)	3.42	>0.05
氨苄西林/舒巴坦	788(64.22)	129(10.51)	310(25.26)	118(52.68)	192(19.14)	109.06	<0.05
复方磺胺甲噁唑	633(51.59)	0(0.00)	594(48.65)	181(80.80)	413(41.18)	115.13	<0.05
环丙沙星	1 080(88.02)	36(2.93)	81(6.60)	63(28.13)	48(4.79)	120.45	<0.05
美罗培南	1 224(99.76)	2(0.16)	1(0.08)	1(0.45)	0(0.00)	0.67	>0.05
哌拉西林/他唑巴坦	1 190(96.98)	11(0.90)	26(2.11)	10(4.46)	16(1.60)	5.95	<0.05

续表 1 产 ESBLs 菌和非产 ESBLs 菌的耐药情况比较[n(%)]

抗菌药物	敏感(n=1 227)	中介(n=1 227)	耐药(n=1 227)	产 ESBLs 菌	非产 ESBLs 菌	χ^2	P
				耐药率(n=224)	耐药率(n=1 003)		
庆大霉素	1 039(84.68)	8(0.65)	180(14.67)	95(42.41)	85(8.47)	166.98	<0.05
替卡西林/克拉维酸	996(81.17)	140(11.41)	91(7.42)	43(19.20)	48(4.79)	53.30	<0.05
头孢吡肟	1 123(91.52)	32(2.6)	72(5.87)	39(17.41)	32(3.19)	65.33	<0.05
头孢呋辛	779(63.49)	11(0.90)	437(35.62)	218(97.32)	219(21.83)	96.33	<0.05
头孢曲松	813(66.26)	18(1.47)	396(32.27)	212(94.64)	184(18.34)	96.34	<0.05
头孢噻肟	824(67.16)	55(4.48)	348(28.36)	217(96.88)	131(13.06)	35.18	<0.05
头孢他啶	1 036(84.43)	32(2.60)	159(12.96)	91(40.63)	68(6.78)	26.52	<0.05
头孢西丁	977(79.62)	20(1.63)	230(18.74)	29(12.96)	201(20.04)	6.75	<0.05
亚胺培南	1 227(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0.11	>0.05
左氧氟沙星	1 139(92.82)	34(2.77)	54(4.40)	30(13.39)	24(2.39)	30.26	<0.05
头孢唑林	711(57.95)	12(0.98)	504(41.08)	219(97.76)	285(28.41)	41.17	<0.05
头孢哌酮/舒巴坦	1 166(95.03)	27(2.20)	34(2.77)	11(4.91)	23(2.29)	3.73	>0.05

3 讨 论

肺炎克雷伯菌是呼吸道和肠道的常见菌群,当机体免疫功能低下、临床不合理使用抗菌药物或免疫抑制剂及各种侵入性器材均可引起感染^[4]。肺炎克雷伯菌在人类细菌感染性疾病的重要性已为医学界所公认,它能引起肺炎、脑膜炎、败血症、腹膜炎、外伤感染、尿道感染等,临床上由该菌引起的感染日渐增多^[5]。近年来由于抗菌药物的大量使用,耐药株的比例不断上升,产 ESBLs 肺炎克雷伯菌已成为临床治疗的一大难题。2011 年全国医院感染监控网医院感染病原菌分布调查显示,肺炎克雷伯菌医院感染占 9.03%,成为国内医院感染的第二大病原菌^[6]。由于 ESBLs 可由质粒携带,易在细菌间传递,导致对抗菌药物耐药细菌的广泛传播,因此尽早检出产 ESBLs 菌,有助于控制此类耐药菌及其耐药质粒的传播。

本调查结果显示,肺炎克雷伯菌对内酰胺类抗菌药物耐药情况非常严重,其中对氨苄西林耐药率最高,为 98.37%,接近天然耐药程度,其次为头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟,均在 30%~40%,这说明产生 ESBLs 是肺炎克雷伯菌对内酰胺类抗菌药物耐药的主要机制之一。但结合内酰胺酶抑制剂使用后,其耐药率出现明显下降,哌拉西林/他唑巴坦(2.11%)、头孢哌酮/舒巴坦(2.77%)、替卡西林/克拉维酸(7.42%)等 β 内酰胺酶类抗菌药物和酶抑制剂的联合制剂可有效治疗产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染。

本研究显示,本院肺炎克雷伯菌的产 ESBLs 检出率为 18.3%,与刘兴态等^[7]报道的 22.0% 相差不大,低于孔海深等^[8]报道的 41.5%,这种差异可能与本院的住院患者以小儿为主,并与不同地区使用抗菌药物种类和数量的不同而造成对 ESBLs 的筛选及诱导不同有关。本研究还显示,224 株肺炎克雷伯菌除对亚胺培南无耐药株,美罗培南 99.55% 敏感,说明具有超广谱、高效抗菌活性的碳青霉烯类仍是目前本地区治疗产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染的首选药物。亚胺培南由于易被肾脱氢肽酶-I 灭活,需与肾脱氢肽酶-I 抑制剂西司他丁合用。其次为含 β 内酰胺酶抑制剂复合物的药物,如头孢哌酮/舒巴坦耐药率为 4.91%,哌拉西林/他唑巴坦耐药率为 4.46%。 β 内酰胺类抗菌药物与 β 内酰胺酶抑制剂的联合应用是目前临床比较成功的一种对抗耐药机制的方法。本类复方制剂适用于因产 β 内酰胺酶而对 β 内酰胺类药物耐药的细菌

感染,但不推荐用于复方制剂中抗菌药物敏感的细菌感染和非产 β 内酰胺酶的耐药菌感染。头孢西丁对产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的耐药率为 12.96%,头孢西丁对大多数 β 内酰胺酶(包括 ESBLs)稳定,但可被 AmpC 水解,临床谨慎选择。头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟、头孢唑林的耐药率都在 94% 以上,再次验证 ESBLs 能水解头孢菌素等广谱抗菌药物中的 β 内酰胺环而使抗菌药物失活。阿米卡星耐药率虽然是 2.68%,但由于该类药物所至的耳毒性、肾毒性和神经毒性不容忽视,一般不予选择。因此,治疗产 ESBLs 肺炎克雷伯菌引起的感染首选碳青霉烯类、含酶抑制剂的复合抗菌药物及其他敏感的抗菌药物。

参考文献

- [1] 刘勇,曹霖. ICU 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌医院内感染临床危险因素分析[J]. 重庆医学,2012,41(26):2762-2764.
- [2] 贺霄羽. 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的药敏情况分析[J]. 现代医药卫生,2011,27(19):3016-3018.
- [3] 孙长贵,陈汉美. 超广谱内酰胺酶及其实验室筛选[J]. 临床检验杂志,2000,18(1):52-55.
- [4] 郝家砚,程邦宁. ESBLs 肺炎克雷伯菌的整合子介导耐药的研究[J]. 国外医药抗生素分册,2014,35(1):16-18.
- [5] 张阮章,王沙燕,卢月梅,等. 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌耐药基因分型及药敏试验结果分析[J]. 实用预防医学,2004,11(6):1142-1143.
- [6] 文细毛,任南,吴安华,等. 全国医院感染监控网医院感染病原菌分布及变趋势[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(2):350-255.
- [7] 刘兴态,汪华,曾蓉. 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的检测及耐药性分析[J]. 检验医学与临床,2007,4(3):182-183.
- [8] 孔海深,汪宝贯,顾毅,等. 超广谱内酰胺酶肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的耐药性[J]. 中华检验医学杂志,2000,23(1):23-25.